

分类号_____

密级_____

U D C_____

编号_____

厦 门 大 学

博 士 后 研 究 工 作 报 告

海洋生物源氨基多糖类-纳米硒

的制备、表征及活性研究

白锴凯

工作完成日期 2013 年 11 月 15 日

报告提交日期 2013 年 12 月 09 日

国家海洋局第三海洋研究所

厦门大学

2013 年 12 月

海洋生物源氨基多糖类-纳米硒的制备、表征及活性研究

Synthesis, Characterization and Activities Study of Nano-selenium Embedd by Marine-derived Amino-polysaccharide

博 士 后 姓 名 白锴凯

流动站（一级学科）名称 环境科学与工程

专 业（二级学科）名称 生物化工

研究工作起始时间 2011 年 11 月

研究工作期满时间 2013 年 11 月

厦 门 大 学

2013 年 12 月

厦门大学博士后研究工作报告著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用博士后研究工作报告的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交该报告的纸质版和电子版，有权将该报告用于非赢利目的的少量复制并允许该报告进入学校图书馆被查阅，有权将该报告的内容编入有关数据库进行检索，有权将博士后研究工作报告的标题和摘要汇编出版。保密的博士后研究工作报告在解密后适用本规定。

本研究报告属于： 1、保密（ ）， 2、不保密（ ）

纸本在 年解密后适用本授权书；

电子版在 年解密后适用本授权书。

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月 日

海洋生物源氨基多糖类-纳米硒的制备、表征及活性研究

中文摘要

硒是人体和动物体不可或缺的微量元素，在正常的生理活动中发挥重要作用。缺硒和硒过量均会引起相应的疾病。包括我国在内的世界上大部分国家均属缺硒地区。特别是我国严重缺硒，对补硒产品有长期且巨大的市场需求。开发补硒类保健食品具有广阔的发展前景。

纳米硒是一种纳米尺寸的零价单质硒，不但具有补硒效应，更重要的是毒性明显降低，服用安全性得到有效改善。开发纳米硒类补硒剂成为研发高效低毒的补硒产品的重要发展方向。本工作选用海洋生物源的壳多糖作为模板、分散剂和交联载体，利用对高价态硒进行还原的原理，采用纳米技术制备了纳米硒胶体；并采用离子交联技术进行壳聚糖交联化反应，制备了一系列以纳米硒颗粒为核心、以硫酸交联壳聚糖为壁材包埋的纳米硒。

本课题考察了反应时间、温度、壳聚糖浓度和反应物浓度对纳米硒的影响。在反应时间为 2 h、温度为 20~40℃、壳聚糖浓度为 0.1~20 g/L、抗坏血酸/Na₂SeO₃ 比值为 5:1 至 40:1 之间时，制备的纳米硒颗粒呈规则球形，且分散均匀，粒径为 60 nm 左右。优化的交联条件为：交联比为 500:330（质量比）、交联时间为 2 h、温度为 30℃。壁材的交联效果良好，碳元素和硫元素的化学计量比为 2.2:1 以下，对硒的包埋率可达 83 % 以上。TEM、SEM、EDS、XPS 等结果证实了纳米硒为零价的单质硒，彼此分散地被包埋于交联壳聚糖的内部而非表面，粒径控制在 100 nm 以下。包埋纳米硒的硒含量稳定可控，其制备工艺具有包埋效率较高、有毒有害物质可控、生产过程简便等优势，适合工业化生产。

包埋纳米硒(总硒含量为 1.47 mg/g)对昆明种小鼠的急性毒性 LD₅₀ 为 203 mg Se/KgBW，95%置信区间为 180~229mg Se/KgBW，安全性明显高于亚硒酸钠（LD₅₀ 为 9.69 mg Se/KgBW）。包埋纳米硒对小鼠的蓄积系数 K 大于 5，属于轻度蓄积毒性。包埋纳米硒具有较高的安全性。

本工作为进一步开发纳米硒、研发具有自主知识产权的高效低毒补硒产品奠定了基础，同时为海洋氨基多糖类，尤其是壳聚糖的开发利用拓展了一条新的应用途径，具有理论意义和重大应用价值。

关键词：氨基多糖，壳聚糖，硒，纳米，包埋，交联

Synthesis, Characterization and Activities Study of Nano-selenium Embedded by Marine-derived Amino-polysaccharide

Abstract

Selenium (Se) as a dietary nutrient is an essential trace element in animals and human being. Neither selenium-deficiency nor selenium-excess would be beneficial to health. Most of the regions in the world, especially China were lack of selenium supplyment from food. The study and development of health food rich of selenium would gain a promising expectation due to the huge- but long-term market-demand of this kind of food.

Nano-selenium is a type of elemental selenium with nano-size, possessing the ability to supply selenium to human body with low toxicity. The bio-safety of selenium to human body would be improved by nano-Se. Thus the study on nano-Se becomes one of the most important prospects when developing selenium supplement with high efficiency but limited toxic effects. In this work chitosan as a kind of marine amino-polysaccharides, acted as template and dispersing agent and provided the space for the reductional reaction of selenium with high valence state. As a result, nano-Se colloid was synthesized. Subsequently ionic gelation method was used to prepare cross-linked chitosan to encapsulate nano-Se particles. Finally a series of chitosan-coated nano-Se were created, of which composed the nano-Se core and the sulfuric acid-crosslinked chitosan membrane.

The influencing factors on synthesis, such as reaction time, temperature, and reagents' concentration were studied. The optimizational reaction condition was: reacted for 2 h, 20-40°C, 0.1-20 g/L of chitosan and the ratio of Vitamine C/sodium selenite ranged from 5:1 to 40:1. The coming nano-Se nanoparticles were regular spheroids with a diameter about 60 nm, dispersing in the colloid. The recommendatory technical parameters of the cross-linking reaction were: reacted for 2 hours, 30°C and the weight-ratio of chitosan to sodium sulfate as 500:330. The cross-linking effect was consistent with the expectation. The stoichiometry of C to N was less than 2.2:1. The embedding rates of selenium by cross-linked chitosan were never less than 83%. TEM, SEM, EDS and XPS results confirmed the elemental selenium nature of nano-Se. The results demonstrated the nano-Se nanoparticles were embedded by the cross-linked chitosan but not absorbed on the surface of this

chitosan membrane. The size of nano-Se remained less than 100 nm even after the embedding process. To sum up, the chitosan-coated nano-Se was practicable for industrial production due to its stable but adjustable selenium-content and its high embedding rates and its controllable contamination and its simple productive process.

The LD₅₀ value of chitosan-coated nano-Se (containing 1.47 mg Se/g) against Kunming mice was 203 mg Se/Kg BW, with 95% confidence limits as 180-229 mg Se/Kg BW while the LD₅₀ value of sodium selenite was 9.69 mg Se/Kg BW. Chitosan-coated nano-Se showed more high security than sodium selenite. The value of cumulative coefficient K exceeded 5, indicating that the cumulative effect of chitosan-coated nano-Se was weak. Chitosan-coated nano-Se had more bio-safety than sodium selenite.

In conclusion, our work offered a new insight into the development of nano-Se, particularly the nano-Se with proprietary intellectual property rights, aiming to possesses exert high efficiency and low toxicity pharmacological activity. The results of this work will also benefit the further investigation on the development of natural amino-polysaccharides in particular chitosan.

Keywords: amino-polysaccharide, chitosan, nano, selenium, embed, corss-link

目录

中文摘要.....	I
Abstract.....	II
目录.....	IV
第一章 前言.....	1
1.1 硒与人体健康.....	1
1.1.1 微量元素硒的存在形式、来源与地球循环.....	1
1.1.2 食物来源硒及人体中硒的化学存在形式.....	2
1.1.3 硒的生物学功能及作用机制.....	2
1.1.4 硒在动物和人体内的吸收、分布、代谢与排泄.....	4
1.1.5 人体中的硒平衡及安全摄入量.....	6
1.2 硒的含量及化学状态的检测.....	9
1.2.1 样品中硒的前处理方法.....	9
1.2.2 硒含量的检测方法.....	10
1.2.3 硒形态的检测.....	13
1.3 国内外的主流补硒剂.....	13
1.3.1 无机硒类补硒剂.....	13
1.3.2 有机硒类补硒剂.....	14
1.3.3 无机硒类补硒剂和有机类补硒的优缺点.....	14
1.3.4 补硒剂的发展趋势.....	15
1.4 纳米硒的研究进展.....	15
1.4.1 纳米硒的理化性质.....	15
1.4.2 纳米硒的制备方法.....	16
1.4.3 纳米硒的鉴定和检测.....	18
1.4.4 纳米硒的保护.....	19
1.4.5 纳米硒的吸收代谢.....	19
1.4.6 纳米硒的生物学功能.....	20
1.4.7 纳米硒产品的开发现状和发展趋势.....	22
1.5 交联壳聚糖的研究进展.....	23
1.5.1 壳聚糖的理化性质和活性功能.....	23
1.5.2 壳聚糖对药物的载体作用.....	23
1.5.3 交联化壳聚糖.....	24
1.5.4 纳米硒与交联化壳聚糖.....	26
1.6 本课题的主要研究内容和创新之处.....	26
1.6.1 本课题的研究背景及立论依据.....	26
1.6.2 本课题的主要研究内容.....	27
1.6.3 本课题的主要创新之处.....	27
第二章 红色纳米硒的制备和表征.....	29
2.1 引言.....	29
2.2 材料与方法.....	29
2.2.1 材料与仪器.....	29
2.2.2 方法.....	30

2.3 实验结果与讨论.....	30
2.3.1 红色纳米硒的反应原理和性状.....	30
2.3.2 产品的结构表征.....	32
2.3.3 纳米硒制备过程的影响因素.....	34
2.3.4 较优化的制备条件.....	38
2.4 本章小结.....	39
第三章 硫酸交联壳聚糖包埋纳米硒的制备和表征.....	40
3.1 引言.....	40
3.2 材料与方法.....	40
3.2.1 材料与仪器.....	40
3.2.2 方法.....	41
3.3 实验结果与讨论.....	44
3.3.1 包埋纳米硒样品的形态及表面元素组成.....	44
3.3.2 包埋纳米硒样品的透射电镜图像及 EDS 分析.....	45
3.3.3 包埋纳米硒样品的 XPS 分析.....	47
3.3.4 红外光谱结果.....	49
3.3.5 元素分析.....	50
3.3.6 包埋纳米硒中总硒含量的检测方法（邻苯二胺/Se 法）.....	51
3.3.7 包埋纳米硒样品的总硒含量及包埋率.....	55
3.3.8 包埋纳米硒的部分质量指标.....	56
3.4 本章小结.....	57
第四章 硫酸交联壳聚糖包埋纳米硒的生物学活性.....	58
4.1 引言.....	58
4.2 材料与方法.....	58
4.2.1 材料与动物.....	58
4.2.2 试验方法.....	58
4.3 试验结果与讨论.....	60
4.3.1 急性毒性试验结果.....	60
4.3.2 蓄积毒性试验.....	67
4.4 本章小结.....	69
第五章 结论.....	70
参考文献.....	71
致 谢.....	83
博士期间发表的学术论文、专利和专著.....	84
博士后期间发表的学术论文、专利和专著.....	86
个人简历.....	87
联系方式.....	88

第一章 前言

1.1 硒与人体健康

硒（Selenium）元素在化学元素周期表中位于第六主族，是由瑞典化学家 Berzelius 于 1817 年发现的。硒属氧族元素，原子序数为 34，其化学性质介于金属和非金属之间，性质与硫相似，但金属性比硫强，是典型的半金属元素。

由于人类对硒的认识有限，硒元素一度被认为是对人体没有任何生物活性、只有毒性的“有害”元素。1957 年美国营养学家 Schwarz 和 Foltz 首次用硒治疗动物肝坏死取得成功以后，硒才被逐渐确定为动物体内必需的微量元素^[1,2]。我国在 20 世纪 70 年代通过对克山病的流行病学调查，也证实了硒是人体的一种必需微量元素^[3]。1973 年，硒被世界卫生组织（WHO）确定为人体所必需的 14 种微量元素之一^[4]。1988 年 10 月，中国营养学会修订的“每日膳食营养素供给量”将硒列为 15 种每日膳食营养素之一^[5]。

目前，硒在农业、畜牧业生产中逐渐得到广泛应用，并在动物体内起着不可替代的作用。直接应用于人体补硒的各种富硒食品、保健品和药品也陆续问世，并取得了令人瞩目的成就。

1.1.1 微量元素硒的存在形式、来源与地球循环

硒是一种具有多种化学价态的元素，具有无机形态和有机形态。无机形态的硒在自然界中主要以 4 种形态存在：还原态的硒化物（ Se^{2-} ）、零价的单质硒（ Se^0 ）、氧化态的亚硒酸盐（ Se^{4+} ）和硒酸盐（ Se^{6+} ）^[6]。常见的无机硒有硒化氢、单质硒、亚硒酸盐、硒酸盐、氧化硒、硫化硒、氯化硒以及硒化物（如硒化氢、硒化钠、硒化钾）等。

有机形态的硒化物中硒直接与碳成键，主要存在于生物体中^[7]。生物体中存在的有机硒化合物主要有硒代半胱氨酸、硒代胱氨酸、硒蛋氨酸、硒脲、二甲基硒、二甲基二硒、三甲基硒等。另外，人类通过化学合成了多种有机硒，如各种含硒的小分子有机物、硒酸酯多糖等。

地壳中硒的丰度仅为 0.05~0.09mg/Kg，属分散元素，通常极难形成工业富集。大部分硒以类质同相形式或以黏土矿物吸附形式存在于各种矿物中。生物体，特别是植物和微生物可实现自然界中矿物硒到有机硒的转化，在硒的全球循环中扮演了重要角色。研究发现，硒氧离子的还原主要是通过微生物的异化还原作用而实现的^[8]。例如微生物可以将较高毒性的亚硒酸盐、硒酸盐异化还原为毒性较低的元素态硒，或同化还原合成硒蛋白、含硒蛋白，还可进行甲基化产生具有高挥

发性的二甲基硒等^[6]。同时，微生物又可将元素态硒氧化，从而获得能量^[6]。

1.1.2 食物来源硒及人体中硒的化学存在形式

(1) 食物来源硒的化学存在形式

动物自身无法合成硒，只能通过摄食或饮水获得硒元素。硒在动物的食物中主要以化合物的形式存在，如亚硒酸盐、硒代氨基酸（硒代胱氨酸、硒蛋氨酸和硒半胱氨酸）等。

大米、小麦、玉米和大豆等常见农作物中硒的主要存在形式为硒蛋氨酸，约占总硒量的 80%^[9]。富硒酵母中的硒蛋氨酸，占总硒量约为 90%^[9]。在动物组织中，硒的主要化学存在形式是硒代半胱氨酸。如大鼠注射亚硒酸盐后，约 60%~70% 的硒以硒代半胱氨酸的形式存在于组织中；注射硒蛋氨酸 5 d 后，约 50% 的硒以硒代半胱氨酸的形式存在于组织中^[9]。

环境中过高或过低的硒分布均会影响当地人类和动物的饮水或食物的含硒量，进而产生不同的生态效应，如中国湖北恩施常见的的硒中毒现象、陕西安康地区的硒缺乏性反应症等^[6]。另一方面，硒是一个典型的双功能元素，其生物功能不仅取决于硒的总浓度水平，而且与硒存在的化学形态及不同化学形态下硒化物的浓度水平密切相关。硒的化学形态不同导致其在人体的吸收利用、生物效应及毒性作用也不同^[10]。因此，补硒过程中要特别注意硒的化学形态和添加量。

(2) 人体中硒的化学存在形式

不同的硒源经过摄食、呼吸等过程进入人体后，通过各种吸收、代谢和排泄等过程，产生了多种不同形态的硒化合物。不同的硒源经过人体代谢，可转化为无机硒和有机硒。无机硒，如硒化氢等气态物，可通过呼吸作用排出体外。亚硒酸盐、硒酸盐等无机硒，则通过肾脏进行排泄^[11]。有机硒包括多种硒代氨基酸、硒蛋白、硒糖和多种甲基硒化物。如三甲基硒化合物，它是人体摄入硒的代谢产物，其在人体摄入过量含硒化合物后可在人尿液中直接检测到。三甲基硒化合物可作为评价人体硒值的一个重要指示物^[12]。

硒在动物体内以硒蛋白和含硒蛋白 2 种形式贮存。目前，在哺乳动物中发现并分离的硒蛋白有 35 种，其中功能比较明确的有 GSH-Px、脱碘酶、脂氢过氧化物谷胱甘肽过氧化物酶、硒蛋白 P 和硒蛋白 W 等^[13]。

1.1.3 硒的生物学功能及作用机制

硒作为人体的 14 种必需微量元素之一，在生物体内发挥多种生物学效应，如抗氧化、保护修复细胞膜、提高免疫力、提高红细胞的携氧能力、解毒排毒、抗污染及防癌等，而最主要的生物学功能是抗氧化作用。

(1) 抗氧化

动物机体在代谢过程中的生化反应能够产生大量的自由基,如氢过氧自由基($\text{HOO}\cdot$)、超氧阴离子自由基($\text{O}_2\cdot^-$)、羟自由基($\text{HO}\cdot$)、有机过氧自由基($\text{ROO}\cdot$)等。自由基化学性质活泼,可启动生物膜的脂质过氧化反应,导致细胞膜结构和功能的损伤,甚至引发癌变。谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽转移酶(GSH-T)、磷脂过氧化谷胱甘肽过氧化物酶(PHG-Px)、过氧化氢酶(CAT)、硫氧还蛋白还原酶(TrxR)等含硒酶以及硒蛋白均具有抗氧化作用,能够有效保护细胞膜免受过氧化物的损害,防止过氧化物在体内积累,减少自由基对生物膜和DNA的破坏作用^[14,15]。

硒是 GSH-Px 中起氧化还原催化作用的唯一原子,起关键性作用^[9]。硒浓度的变化影响着 GSH-Px 的活性,且活性变化总是滞后于机体硒浓度的变化^[16]。当硒缺乏时, GSH-Px 的活性降低,不能充分催化过氧化物,引起自由基和过氧化物的积累,导致对细胞膜和细胞壁产生过氧化损伤^[16]。动物试验^[17]表明,血液 GSH-Px 活性和肝硒含量呈正相关,肝自由基质量浓度与肝硒含量呈负相关。机体合理补充硒,可保持较强的抗氧化能力。 PHG-Px 则是哺乳动物体内另一种重要的含硒酶。该酶的活性部位与 GSH-Px 相同,通过抑制膜磷脂的过氧化反应,实现对生物膜的保护^[9]。

(2) 增强免疫力

硒是加强机体免疫系统和抗感染能力必不可少的微量元素之一。硒缺乏可显著降低人和动物机体的免疫机能,对疾病的易感性增大。如在缺硒病区,淋巴细胞转化率、血清免疫复合物等免疫功能指标都与非病区存在显著的差异^[18]。而适量补硒可显著刺激免疫系统,能促使淋巴细胞发生转化,加速激活T细胞的增殖,促进淋巴因子的分泌,促进细胞毒性淋巴细胞的生成,增强淋巴细胞的杀伤功能^[19,20,21]。如克山病区和大骨节病区人群免疫球蛋白测定中,发现病区人群体内IgG、IgM含量较非病区低。给病区人群补硒后,体内免疫球蛋白含量明显增多^[19]。值得注意的是,硒提高动物免疫力的作用机制与其具有抗氧化能力、维护生物膜结构的完整密切相关^[18,21]。

(3) 抗肿瘤和防癌

抗氧化能力是机体抵抗肿瘤的重要机制。机体在代谢过程中的生化反应能够产生大量的自由基。许多化学致癌剂和放射性物质的致癌性均与自由基的形成有关。硒可通过各种含硒蛋白,消除自由基,减少DNA损伤,预防突变,达到抑制癌变发生的作用^[14,15]。此外,硒化合物是某些癌基因表达的调控因子,具有抑制肿瘤生长、诱导肿瘤细胞发生凋亡的作用^[22,23]。硒还可以通过提高免疫力的方式,增强机体对外界致癌物质的抵抗力。另有文献^[24]报道,硒对肿瘤细胞具有

细胞毒作用，可导致膜的崩解，进而直接杀灭肿瘤细胞。

(4) 解毒、排毒作用

硒可与体内的铅、汞、锡、砷、铜、铅等多种重金属结合，形成相应的金属硒蛋白复合物而解毒、排毒^[25]。如硒和汞在生物体内可通过形态的变化，形成与高分子量蛋白质结合的硒汞蛋白复合物，并最终矿化成为生物体代谢的硒化汞而解毒^[26]。

(5) 提高动物生长及繁殖性能

硒能提高动物的繁殖性能。研究表明，酵母硒可显著改善猪的繁殖性能。孕期和哺乳期母猪的日粮中添加硒可提高产仔数、仔猪的体重、成活率和初产母猪受精率^[13,27]。另一方面，通过添加富硒益生菌，可显著改善公猪的精子质量，直接提高公猪的繁殖能力^[28]。

硒与内分泌激素的关系密切。如含硒的脱碘酶介导甲状腺激素的形成和降解，可调节甲状腺激素的代谢平衡，进而影响动物体的生长发育过程。如肉鸡日粮中添加适宜的硒，能显著提高肝脱碘酶 I（ID-I）活性和血清三碘甲腺原氨酸（T3）水平，同时显著降低血清的四碘甲腺原氨酸（T4）水平，从而促进机体蛋白质的合成代谢，促使动物生长发育^[29]。日粮中添加适宜的硒能促进动物生长，提高营养物质的转化效率^[30]。

(6) 其他生物学功能

硒与维生素E可协同发挥抗氧化作用，二者表现为协同效应^[31]。进一步研究表明，维生素E和硒对免疫系统的作用是彼此独立的，但同时给予维生素E和硒可对加强免疫反应起协同作用；反之，二者同时缺乏可导致免疫反应的明显下降。当维生素E的摄入量不足时，硒可以代替部分维生素E的作用^[13]。

硒与其他元素存在相互作用。如硒和As的相互作用既可表现为颉颃作用，又可表现为协同效应。硒抑制As毒性的程度比As抑制硒大，效果明显、安全^[32]。

硒作为动物体内重要的抗氧化剂，可阻止多不饱和脂肪酸的氧化，从而改善肉质^[13]。有机硒对动物肉质的改善效果优于无机硒。如酵母硒与亚硒酸钠相比，可以更好地改善动物肉质的颜色和系水力，并可提高硒在动物肌肉组织中的存留量^[33,34]。

1.1.4 硒在动物和人体内的吸收、分布、代谢与排泄

硒在体内的吸收、转运、分布、代谢和排泄会受多种因素的影响。主要影响因素包括性别、年龄、健康状况、膳食中硒的化学形式和含量等。食物中硫、重金属、维生素等多种化合物的含量也有重要影响。硒的生物利用率与其吸收、转运、分布、代谢和排泄等过程密切相关。

(1) 吸收

对于动物, 硒主要在十二指肠进行吸收, 空肠和回肠稍有吸收, 胃不吸收^[9]。如绵羊的瘤胃和真胃、猪胃中均未见硒的吸收^[32]。硒进入人体的途径有消化道、呼吸道、皮肤、皮下和静脉等。人体对膳食来源的硒的主要吸收场所为小肠, 通常吸收良好, 吸收率达 50%~100%^[34,35]。无机硒和有机硒在人体的吸收过程存在明显差异: 1) 无机硒主要为被动吸收, 有机硒(如蛋氨酸硒、酵母硒)则主要以主动转运为主; 2) 无机硒的吸收效率较低, 而有机硒的吸收效率较高。如年轻女性对亚硒酸盐的吸收率为 44%~70%, 而对硒代甲硫氨酸的吸收率则高达 95%~97%^[36]。

值得注意的是, 动物和人体的硒水平几乎无法影响机体自身对外界的可吸收硒源的吸收量。当人体体液中的含硒量已接近平常值的 3 倍的情况下, 对富硒面包中的硒的吸收率仍高达 70%^[36]。

(2) 运输和分布

硒吸收进入人体后遍布各组织器官和体液, 其浓度在肾中浓度最高, 在肝、心、脾、牙釉质和指甲中较高, 肌肉骨骼和血液浓度次之, 脂肪组织最低^[9,35]。吸收后的硒与血浆蛋白结合, 在血浆中运送到所有的组织, 在各组织中硒主要以硒代甲硫氨酸、硒代半胱氨酸和硒代胱氨酸的形式贮存^[32,35,37]。硒被结合进入红细胞、白细胞、肌红蛋白、核蛋白、肌球蛋白以及一些酶类, 包括细胞色素 C 和醛缩酶等^[32,38]。

(3) 代谢

硒在动物和人体内的代谢会受到硫的影响。二者之间的拮抗效应与他们的化学形式有关, 且情况复杂。从还原途径上考察发现, 硒与硫在动物体内氧化还原性有明显的区别。如亚硫酸盐不能在体内还原为硫化物, 还原态硫通常成为氨基酸中的巯基形式, 而且进一步的代谢是氧化性的; 而亚硒酸盐可在体内还原为硒化物^[39]。因此, 动物体内存在着一条不同于硫代谢的亚硒酸钠盐还原途径。

硒的可能代谢途径主要有两种: 硒代谢途径和蛋氨酸代谢途径(图 1-1)^[35,36]。如亚硒酸钠的代谢过程即是经由硒代谢途径。其代谢过程中的主要产物为甲基化代谢产物和硒代过硫化物。谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽还原酶(GSH 还原酶)在亚硒酸盐的代谢中具有重要地位, 可将亚硒酸根转化为硒代过硫化物。同时 NADPH 作为酶促反应的辅酶, 被氧化成为 NADP^+ ^[40]。硫代过硫化物在亚硒酸盐代谢过程中较早形成, 可能作为动物体内发挥电子传递体作用^[39,40]。

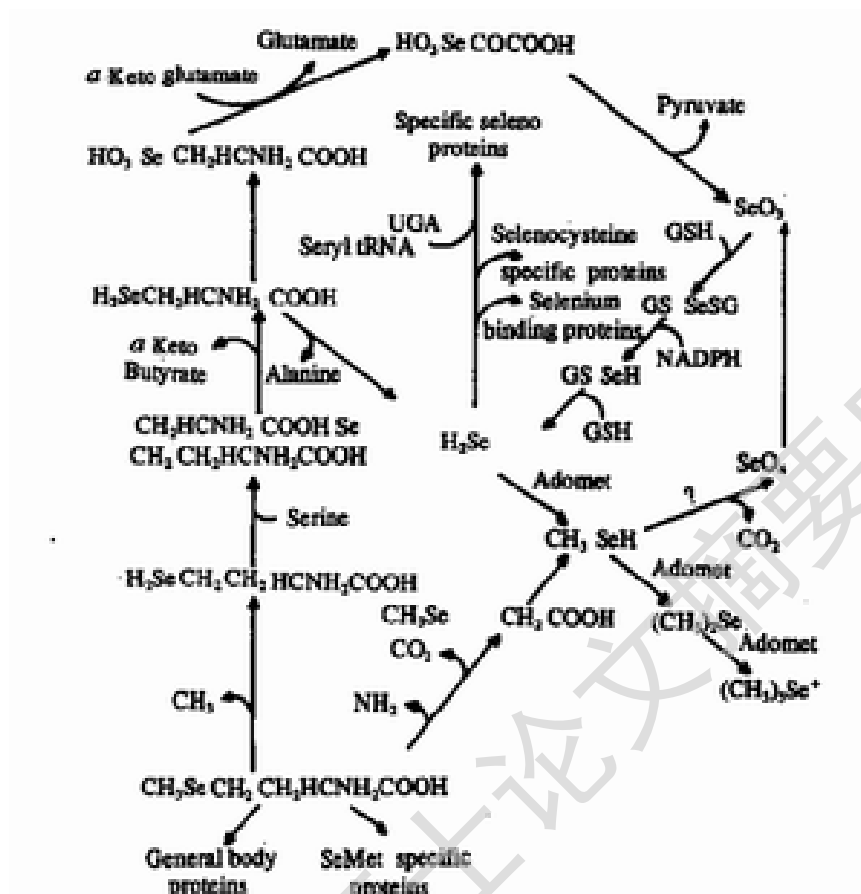


图 1-1 动物体和人体中硒的可能代谢途径 (由 Whanger P.D.^[36] 提供)

Fig.1-1 Proposed metabolic pathways for selenium in animal and humans (supplied by Whanger P.D.^[36])

(4) 排泄

经肠道吸收进入体内的硒代谢后大部分硒由尿液排出，少量经粪便、汗液、毛发、呼气等途径排出^[9,35]。各途径排出的比例取决于膳食的途径、组织硒水平以及不同的动物种类^[32]。口服较低剂量硒时，可见少量的硒从粪便中排出^[32]。随着硒摄入量的增加，粪便中硒的排泄量保持一定的稳定水平，而呼气中排出的硒却不断增加。粪中损失的硒主要是未吸收的硒，也包括从胆汁、胰管和肠黏膜细胞中排出的部分硒^[32]。

值得关注的是,正常生理条件下,硒的吸收与排泄并不为动物机体硒状态所调节,而是通过硒代谢产物的尿排泄来维持的,其代谢产物的排泄与饮食硒水平成正相关^[35,36]。尿硒是判断人体内硒盈亏状况的良好指标^[9]。肾脏在排泄过程中起着调节作用^[9]。

1.1.5 人体中的硒平衡及安全摄入量

硒是人和动物所必需的微量元素之一,它在机体内是否达到平衡直接影响着

机体的健康。缺硒和硒过量均会引起相关的病症。科学家根据“Hardy-Weinberg”原理,研究了硒的剂量-效应关系曲线,认为通常情况下,硒的有益剂量和毒性剂量范围很狭窄,在实际生物体内,仅在一个有限的浓度范围内发挥作用^[4,9,41,42]。此即硒的“Weinberg 原理”^[41,42]。

(1) 缺硒与人体健康

缺硒能够引发动物的各种疾病,如禽类的胰腺纤维变性和渗出性素质、羊的白肌病或肌肉营养不良、猪的肝坏死等,并导致生长发育迟缓和繁殖力下降^[9]。人体缺硒会造成重要器官的机能失调,导致人体心、肝、肾、肌肉等多种组织产生病变,引发各种疾病^[9]。目前的研究表明,恶性肿瘤、心脑血管病(如克山病)、关节疾病(如大骨节病)和免疫系统功能紊乱等疾病的发生,都与食物缺硒有关^[4,7,43]。

以克山病为例。克山病亦称地方性心肌病,于1935年在我国黑龙江省克山县发现,由此得名。患者主要表现为急性和慢性心功能不全,常伴有心脏扩大、心律失常、心力衰竭以及脑、肺和肾等脏器的栓塞。流行病学调查结果表明,克山病全部发生在低硒地带,患者头发和血液中的硒明显低于非病区居民^[44]。口服亚硒酸钠可以预防克山病的发生,说明硒与克山病的发生有关。我国通过给患者补充适当剂量的亚硒酸钠,已于1980年左右基本消除了急性克山病。

(2) 硒的毒性作用和中毒症状

机体摄入量达到中毒水平时,会引起相应的中毒症状。当硒在体内比例过高时,可与多种以 NAD 为辅酶的脱氢酶的疏水基团发生作用,使脱氢酶失去活性。此时,生物氧化链上的关键环节被破坏,细胞呼吸功能逐渐减退,造成了一系列中毒症状,甚至导致死亡^[32]。

当摄入极高剂量的硒时,将产生急性硒中毒症状^[35]。主要症状为运动失调、呼吸窘迫、腹泻甚至死亡^[9,35]。人类急性硒中毒还可表现为头晕、无力、嗜睡、恶心,呼吸和汗液有酸臭味和大蒜味,上呼吸道和眼结膜有刺激症状,可能还伴有顽固性低血压症状^[9]。重者出现寒颤、高热、出大汗、手指震颤以及肝肿大等症状^[9]。直接服用过量亚硒酸者还产生多发性神经炎、心肌炎和Ⅱ型糖尿病等病症^[9,45]。

长期摄入较高硒含量的食物时,可产生慢性硒中毒症状。主要表现为生长迟缓、摄食量减少、蹄腐烂、脱发、贫血和肝硬化等症状^[46]。人类慢性硒中毒症状主要有:头晕、倦怠无力、食欲不振、恶心、口内有金属味、呼吸及汗液有酸臭味,还伴有肝肿大、肝功能异常、自主神经功能紊乱、尿硒增高等^[9,47]。

地方性硒中毒多发于富硒地区的人群或是长期摄入过高剂量硒的人群。如中国恩施地区是国内少见的富硒地区,其水土的含硒量较高,以致生长的植物含大

量硒^[47]。居民平均每天从膳食中摄入硒 4.99 mg 而发生慢性硒中毒。其主要症状为指甲脆性、毛发脱落、胃肠道功能紊乱、皮疹、呼出大蒜臭味以及神经系统异常等^[6,47]。

过量的硒还可产生其他毒性：遗传毒性^[43,48]、胚胎毒性^[49]、免疫毒性^[50]以及细胞毒性^[51]等。因此，在实际的饮食和饮水过程中要特别注意防止摄入过量的硒，防范硒中毒。

(3) 硒的安全范围及安全摄入量

研究表明，硒的营养剂量和毒性剂量的范围极其狭窄^[4,9,41]。当食物中硒的含量稍微超过营养必需水平时就会表现出毒性。在硒作为营养补充剂或癌症预防剂的服用过程中，必须重视硒的安全界限和潜在的毒性作用，严格控制硒的摄入量^[4,9]。

美国科学家研究委员会食品与营养委员会推荐的硒安全摄入量为每天 50-200 μg 。杨光圻^[52,53]等根据国内外习惯膳食的调查数据和有关研究，曾建议一般膳食硒供应量在 50~250 μg 范围，400 μg 作为日最大安全膳食硒摄入量，恩施高硒区则暂用 550 μg 。1988 年，中国营养学会针对不同的人群制定了硒的摄入标准^[54,55]。建议摄入的硒源为亚硒酸钠时，对于成年人群硒的可耐受最高摄入量为 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，推荐摄入量为成人 50~250 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，儿童为 20~50 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，普通癌症患者为 200~400 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，化疗过程中可增至 400~900 $\mu\text{g}/\text{d}$ （表 1-1）^[55]。

表 1-1 中国营养学会推荐的补硒参考标准

Table 1-1 The recommendatory supplyment of selenium by Chinese Nutrition Society

补硒人群	食用量 (微克/天)	作用
癌症患者	200-400	抑制癌细胞生长，阻断癌细胞的能量供应，减轻抗癌药物的毒副作用
接受放化疗的癌症患者	400-900	减轻放化疗及抗癌药物的毒副作用，增加食欲，保护白细胞
肝病、肾病患者	250-350	可帮助肝脏分解与排除毒素，及时清除肝脏内的有害代谢产物，保护了肝细胞，补硒同时对肾小管，肾小球有保护和修复作用。
心脑血管病患者	250-300	保护缺氧的心脑细胞，保护心肌和血管内壁细胞，减少外周血管的阻力，防止心肌纤维化，缩小心肌梗塞面积；改善心室收缩和舒张的功能，调整心律，防止心肌缺血缺氧性损伤。
糖尿病患者	300-400	硒保护和改善胰腺功能，防止胰岛细胞被破坏。尤其对糖尿病的并发症(白内障、下肢浮肿、心血管病、肾功能损害等)有很好的作用

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库